



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

PATENTSCHRIFT

Veröffentlicht am 14. Dezember 1957

Klasse 116h

Prof. Dr. Arthur Stoll, Arlesheim (Basel-Land), Dr. Ernst Jucker, Neuallschwil (Basel-Land),
und Dr. Adolf J. Lindenmann, Basel, sind als Erfinder genannt worden

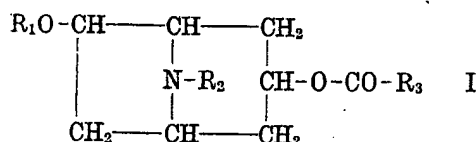
HAUPTPATENT

Sandoz AG, Basel

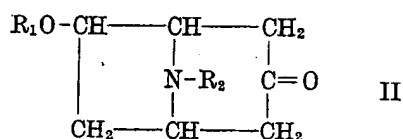
Gesuch eingereicht: 22. Januar 1954, 19 Uhr — Patent eingetragen: 31. Oktober 1957

Verfahren zur Herstellung von Estern von 6-Alkoxy-tropinen

Es wurde gefunden, daß man zu bisher unbekannten Estern von 6-Alkoxy-tropinen der Formel I,



worin R_1 CH_3 , C_2H_5 oder C_3H_7 , R_2 eine gegebenenfalls substituierte Alkenyl- oder Alkylgruppe von höchstens 4 Kohlenstoffatomen und R_3 einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder araliphatischen Rest bedeuten, gelangt, indem man die Keto-
gruppe von 6-Alkoxy-tropinonen der Formel II



zur sekundären Alkoholgruppe reduziert und die so erhaltenen 6-Alkoxy-tropine mit Säuren der Formel $HOOC \cdot R_3$ verestert.

Die Reduktion der Tropinone zu den Tropinen kann durch katalytische Hydrierung mit oder ohne Druck, bei normaler oder bei erhöhter Temperatur, aber auch durch Natrium in einem Alkohol durchgeführt werden. Katalytische Hydrierung führt zu Verbindungen der Tropinreihe, Reduktion mit Natrium und Alkohol zu Ψ -Tropinderivaten.

Die Acylierung der 6-Alkoxy-tropine wird vorzugsweise und in guter Ausbeute durch Alkoholyse der Alkylester der Säuren der Formel $HOOC \cdot R_3$ durchgeführt.

Das Verfahren wird beispielsweise so ausgeführt: Ein 6-Alkoxy-tropinon wird in abs. Methanol oder Äthanol oder ohne Lösungsmittel mit Raney-Nickel als Katalysator bei leicht erhöhter Temperatur unter Druck hydriert. Das auf übliche Weise isolierte und durch Fraktionierung im Vakuum gereinigte 6-Alkoxy-tropin wird durch Umesterung mit einem Alkylester einer Säure der Formel $HOOC \cdot R_3$ in den 6-Alkoxy-tropinester übergeführt.

Die nach dem vorliegenden Verfahren erhaltenen neuen Ester von 6-Alkoxy-tropinen sind wegen ihrer starken pharmakodynamischen Wirkung als Medikamente mit Scopolaminwirkung zu verwenden, dienen aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher.

Beispiel 1

6-Methoxy-tropin-benzilsäureester

5 g 6-Methoxy-tropinon-hydrochlorid werden in 50 cm³ abs. Methanol im Autoklaven mit Raney-Nickel während 5 Stunden bei 40—45° und einem Anfangsdruck von 60 at hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab und verdampft den größten Teil des Lösungsmittels im Vakuum, wobei das 6-Methoxy-tropin-hydrochlorid, $C_9H_{13}O_2NCl$, auskristal-

7,2 g Mandelsäureäthylester und etwa 0,1 g Natriummetall während 30 Stunden im Vakuum (etwa 5 mm) auf 125—130°. Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 40 cm³ 2n-Salzsäure aufgenommen und mit total 100 cm³ Äther ausgeschüttelt. Anschließend wird noch mit insgesamt 100 cm³ Chloroform extrahiert. Die saure wässrige Lösung wird darauf mit 100 cm³ Chloroform unterschichtet, unter Eiskühlung mit gesättigter Sodalösung schwach alkalisch gestellt (schwach phenolphthaleinalkalisch) und mit total 400 cm³ Chloroform extrahiert. Man trocknet die vereinigten Chloroformextrakte über Natriumsulfat und destilliert das Chloroform im Vakuum ab. Aus dem Rückstand, dem 6-Methoxytropin-mandelsäureester, werden direkt die Salze hergestellt.

Aus der schwach alkalischen wässrigen Lösung wird durch Versetzen mit konz. Natronlauge, Sättigen mit Kochsalz und Extrahieren mit Chloroform eine geringe Menge 6-Methoxytropin zurückgewonnen (120 mg). Der saure ätherische Auszug wird über Natriumsulfat getrocknet, und der Äther abdestilliert. Nach Verseifen des Rückstandes mit Natronlauge und Ansäuern werden noch 1,8 g Mandelsäure zurückgewonnen.

Beispiel 5

6-Äthoxy-tropin-benzilsäureester
5 g 6-Äthoxy-tropinon-hydrochlorid werden in 50 cm³ abs. Äthanol im Autoklaven mit Raney-Nickel während 5 Stunden bei 40—45° und 60 at hydriert. Man filtriert vom Katalysator und destilliert den Alkohol in schwachem Vakuum ab. Der ölige Rückstand wird in 10 cm³ Wasser aufgenommen, mit gesättigter Sodalösung alkalisch gestellt, mit Kochsalz gesättigt und das 6-Äthoxytropin mit total 60 cm³ Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Chloroforms wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 106° bei 0,7 mm Hg.

Eine Mischung von 4,3 g 6-Äthoxytropin und 11,95 g Benzilsäureäthylester wird mit

etwa 0,2 g Natriummetall während 30 Stunden im Vakuum (etwa 1 mm) auf 125—130° erhitzt. Gegen Ende der Reaktionszeit ist keine Blasenbildung mehr feststellbar. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 40 cm³ 2n-Salzsäure aufgenommen und mit total 110 cm³ Äther extrahiert. Die wässrige salzsaure Lösung wird darauf mit 80 cm³ Chloroform unterschichtet, eisgekühlt und mit 25%iger Ammoniumhydroxydlösung alkalisch gestellt. Darauf wird mit total 400 cm³ Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroformextrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibt ein ölig brauner Rückstand. Dieser wird in wenig Äthanol gelöst und durch Tierkohle filtriert. Beim Einengen kristallisiert der 6-Äthoxytropin-benzilsäureester, Smp. 132—134°, aus Äthanol. Das 6-Äthoxytropin-benzilsäureester-hydrochlorid schmilzt unter Zersetzung bei 100° nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther, bei 186 bis 187° aus Aceton.

Beispiel 6

6-Äthoxy-tropin-benzoesäureester

Man erhitzt eine Mischung von 4,26 g gemäß Beispiel 5 hergestelltem 6-Äthoxytropin und 6,9 g Benzoesäureäthylester mit etwa 0,1 g Natriummetall während 30 Stunden im Vakuum (12 mm) auf 125—130°. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 40 cm³ 2n-Salzsäure aufgenommen und mit total 100 cm³ Äther extrahiert. Die wässrige saure Lösung wird darauf mit 50 cm³ Chloroform unterschichtet, eisgekühlt und mit gesättigter Sodalösung schwach alkalisch (Phenolphthalein) gestellt. Man extrahiert mit insgesamt 270 cm³ Chloroform, trocknet die vereinigten Chloroformextrakte über Natriumsulfat und destilliert das Extraktionsmittel in schwachem Vakuum ab. Der ölige Rückstand (7,3 g) wird in 30 cm³ Äthanol aufgenommen und über Tierkohle und Aluminiumoxyd gereinigt.

Das 6-Äthoxytropin-benzoesäureesterhydrobromid besitzt den Smp. 192—194° nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Raney-Nickel während 5 Stunden bei 40—45° und 60 at hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Sdp. 100—108° bei 0,005 mm Hg.

Eine Mischung von 8 g N-Butyl-6-äthoxynortropin und 18 g Benzilsäureester wird mit etwa 0,1 g Natriummetall während 30 Stunden im Vakuum (etwa 1 mm) auf 125—130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 50 cm³ 2n-Salzsäure aufgenommen und mit total 110 cm³ Äther extrahiert. Die wässrige Lösung wird darauf mit 50 cm³ Chloroform unterschichtet, mit Eis gekühlt, mit 25%iger Ammoniumhydroxidlösung alkalisch gestellt und mit total 280 cm³ Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, das Extraktionsmittel im Vakuum abgedampft und der ölige, braune Rückstand über Tierkohle und Aluminiumoxyd gereinigt.

N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzilsäureester-hydrochlorid, Smp. 212—215° aus Äthanol/Äther oder aus Aceton/Äther.

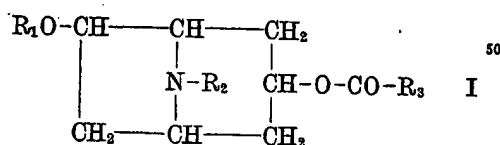
Beispiel 11

N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzoesäureester
Eine Mischung von 5 g gemäß Beispiel 10 hergestelltem N-Butyl-6-äthoxy-nortropin und 6,6 g Benzoesäureäthylester wird mit etwa 0,1 g Natriummetall während 30 Stunden im Vakuum (etwa 1 mm) auf 125—130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch in 50 cm³ 2n-Salzsäure aufgenommen und mit total 110 cm³ Äther extrahiert. Die salzsaure wässrige Lösung wird darauf mit 50 cm³ Chloroform unterschichtet, mit Eis gekühlt, mit 25%iger Ammoniumhydroxidlösung alkalisch gemacht und mit total 300 cm³ Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, das Extraktionsmittel im Vakuum abgedampft und der ölige, braune Rückstand über Tierkohle und Aluminiumoxyd gereinigt.

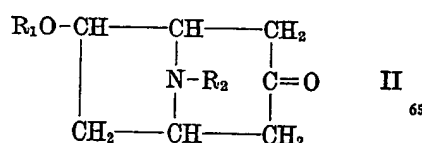
N-Butyl-6-äthoxy-nortropin-benzoesäureester-hydrochlorid, Smp. 195—197°, aus Äthanol/Äther.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Estern von 6-Alkoxy-tropinen der Formel I,



worin R₁ CH₃, C₂H₅ oder C₃H₇, R₂ eine gegebenenfalls substituierte Alkenyl- oder Alkylgruppe von höchstens 4 Kohlenstoffatomen und R₃ einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder araliphatischen Rest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ketogruppe von 6-Alkoxy-tropinonen der Formel II



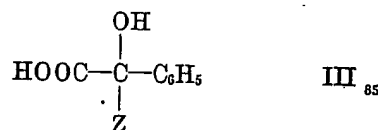
zur sekundären Alkoholgruppe reduziert und die so erhaltenen 6-Alkoxy-tropine mit Säuren der Formel HOOC · R₃ verestert.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man die 6-Alkoxy-tropine mit Alkylestern der Benzoesäure behandelt.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man die 6-Alkoxy-tropine mit Alkylestern der 3,4-Dimethoxybenzoesäure behandelt.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man die 6-Alkoxy-tropine mit Alkylestern von Säuren der Formel III,



worin Z für Wasserstoff oder für Phenyl steht, behandelt.

Sandoz AG